

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—73575

⑤ Int. Cl. ³	識別記号	庁内整理番号
C 07 D 261/14		7330—4C
A 61 K 31/42	A D Z	7330—4C
	A E B	7330—4C
C 07 D 413/04		7431—4C
413/06		7431—4C
// (C 07 D 413/04		
261/00		7330—4C
307/00)		6640—4C
(C 07 D 413/04		
261/00		7330—4C
333/00)		8214—4C ※

⑬ 公開 昭和59年(1984)4月25日

発明の数 3
 審査請求 未請求

(全 15 頁)

⑭ プロピニルアミノイソキサゾール誘導体

川西市緑台2丁目5—17

⑮ 特 願 昭57—176762

⑯ 出 願 人 塩野義製薬株式会社

⑰ 出 願 昭57(1982)10月5日

大阪市東区道修町3丁目12番地

⑱ 発 明 者 牧角徳夫

⑲ 代 理 人 弁理士 岩崎光隆

最終頁に続く

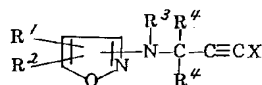
明 細 書

1. 発明の名称

プロピニルアミノイソキサゾール誘導体

2. 特許請求の範囲

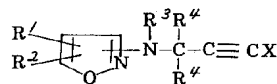
(1) 下記的一般式で示される化合物。



[式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン、 R^5-Y- 、 R^6 、 R^6-Y- または R^6-Y-O- (ただし、 R^5 は C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 Y は C_{1-4} アルキレン、 R^6 はフェニルあるいは窒素、酸素または硫黄を1~2個含む5員または6員の芳香性ヘテロ環残基を表わす。)を表わし、 R^1 と R^2 が結合して C_{2-5} アルキレンを形成してもよく、 R^3 および R^4 はそれぞれ水素または C_{1-4} アルキルを表わし、 X は水素またはヨードを表わす。]

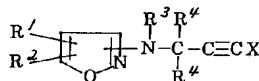
(2) 下記的一般式で示される化合物を含有する医

薬用抗真菌剤。



[式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン、 R^5-Y- 、 R^6 、 R^6-Y- または R^6-Y-O- (ただし、 R^5 は C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ、 Y は C_{1-4} アルキレン、 R^6 はフェニルあるいは窒素、酸素または硫黄を1~2個含む5員または6員の芳香性ヘテロ環残基を表わす。)を表わし、 R^1 と R^2 が結合して C_{2-5} アルキレンを形成してもよく、 R^3 および R^4 はそれぞれ水素または C_{1-4} アルキルを表わし、 X は水素またはヨードを表わす。]

(3) 下記的一般式で示される化合物を含有する農業用殺菌剤。



[式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素、 C_1-C_{10} アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロゲン、 R^5-Y- 、 R^6 、 R^6-Y- または R^6-Y-O- （ただし、 R^5 は C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルアミノまたはジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 Y は C_1-C_4 アルキレン、 R^6 はフェニルあるいは窒素、酸素または硫黄を1〜2個含む5員または6員の芳香性ヘテロ環残基を表わす。）を表わし、 R^1 と R^2 が結合して C_{2-3} アルキレンを形成してもよく、 R^3 および R^4 はそれぞれ水素または C_1-C_4 アルキルを表わし、 X は水素またはヨードを表わす。]

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規プロピニルアミノイソキサゾール誘導体に関するものであり、さらに詳しくは、3, 4または5位に2-プロピニルアミノ基または3-ヨード-2-プロピニルアミノ基を有する新規イソキサゾール誘導体に関するものである。

近年、ペニシリンおよびセファロスポリン誘導体等の抗生物質が目覚ましい勢いで研究開発され、グラム陽性またはグラム陰性の病原細菌による感

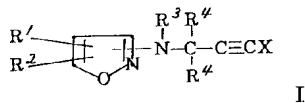
染症に対して著効を示す薬剤が次々と発売されている。一方、それに伴い難治性深性皮膚真菌症や内臓真菌症は増加の一途を辿っているが、現在市販の抗真菌剤は副作用の故に適応が制限されている。したがって、人畜に無害で副作用が少ない抗真菌性薬物の開発が待たれている。

本発明に係る3, 4または5位に2-プロピニルアミノ基または3-ヨード-2-プロピニルアミノ基を有するイソキサゾール誘導体は強力な抗真菌作用を有するが毒性は極めて低い。さらにその抗真菌作用は人畜に感染する真菌類のみならず、農林、園芸作物の病原性真菌に対しても効果を示す。3-ヨード-2-プロピニルオキシ基を3位に有する、2-ベンズイソキサゾールが抗真菌力を有することは既に知られている（昭和53-79862号公開公報）が、3-ヨード-2-プロピニルアミノ基を有するイソキサゾール類は新規化合物であり、抗真菌作用を有しかつ毒性が低いことは勿論知られていない。

本発明の目的化合物は下記的一般式で表わされ

- 3 -

る。



[式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素、 C_1-C_{10} アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_6 シクロアルキル、ハロゲン、 R^5-Y- 、 R^6 、 R^6-Y- または R^6-Y-O- （ただし、 R^5 は C_1-C_4 アルコキシ、 C_1-C_4 アルキルアミノまたはジ- C_1-C_4 アルキルアミノ、 Y は C_1-C_4 アルキレン、 R^6 はフェニルあるいは窒素、酸素または硫黄を1〜2個含む5員または6員の芳香性ヘテロ環残基を表わす。）を表わし、 R^1 と R^2 が結合して C_{2-3} アルキレンを形成してもよく、 R^3 および R^4 はそれぞれ水素または C_1-C_4 アルキルを表わし、 X は水素またはヨードを表わす。]

上記定義において C_1-C_4 アルキルとは例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルなどの直鎖または分枝のアルキルを含み、 C_1-C_{10} アルキルとは上記の C_1-C_4 アルキルに加

- 4 -

えて C_5-C_{10} のアルキル、例えば、ヘプチル、ヘキシル、オクチル、ノニル、デシルなどの直鎖および分枝のアルキルを含む。ただし、 R_1 または R_2 が炭素数の多いアルキル基である場合は他の置換基は立体障害の生じない基を選ぶことが望ましい。

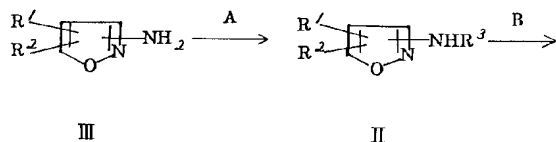
C_1-C_4 アルコキシには、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなどの直鎖または分枝のアルキルオキシ基が包含される。 C_3-C_6 シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルを含む。 C_1-C_4 アルキルアミノおよびジ- C_1-C_4 アルキルアミノとは、上記 C_1-C_4 アルキルがアミノ基を置換したものをいう。 C_1-C_4 アルキレンとは、直鎖または分枝アルキレンを含み、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエチレンをいう。 C_{2-3} アルキレンとは上記アルキレンと同様に直鎖および分枝のアルキレンを包含する。

窒素、酸素または硫黄を1〜2個含む5員または6員の芳香性ヘテロ環残基とは、例えば、ピロ

リル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニルなどが列挙される。フェニルおよび上記の芳香性ヘテロ環上には C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、カルボキシ、ハロゲンなどの置換基が存在しうる。ハロゲンとしては、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素が挙げられる。

本発明化合物において医療分野での抗真菌作用の点から見ると、 R^1 がアルキル、シクロアルキル、ヘテロ環残基の場合が好ましく、 R^2 は水素、アルキル、ハロゲンの場合が好ましい。 R^3 は水素またはメチルが好ましい、 R^4 は水素の場合が望ましい。

本発明化合物（以下化合物Iと記す。）は様々な方法で製造できるが、以下に代表的方法を例示する。



- 7 -

モノ置換アミノ基としておき、反応後にアミノ保護基を除去する。

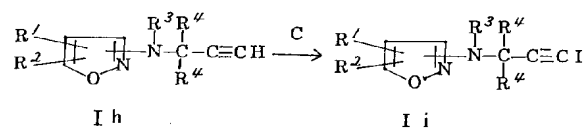
工程 C

2-プロピニル基のγ位をヨード化する。

なお、これらの工程の前後に適当な段階で所望の R^1 および R^2 を常法に従って導入することができる。

上記工程は要するにアミノ基のモノ置換反応とプロピニル基のγ位のヨード化である。アミノ保護基の導入は常法に従い、アシルハライド（例えば、アセチルクロライド、エトキシカルボニルクロライドなど）やアルコキシアルキルハライド（例えば、メトキシメチルクロライドなど）を用いて塩基（例えば、ピリジンなど）の存在下不活性溶媒（例えば、エーテル類、ベンゼン類、ハロゲン化炭化水素類、エステル類）中で室温下または加熱下に反応を行う。アミノ保護基の除去は酸（例えば塩酸）またはアルカリ（例えば、水酸化ナトリウム）を用い常法により行なう。アルキルである R^2 および2-プロピニル基の導入は対応するハライドまたはジアルキル硫酸を用いて行なう。

- 9 -



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同意義を表す。〕

工程 A

アミノイソキサゾール（Ⅲ）を原料とし、アミノ基に所望の R^3 を導入する。ただし、 R^3 が1個導入されるように予めアミノ基をアミノ保護基1個で修飾しておくといふ。 R^3 が水素の化合物を所望する場合は当然この工程は省略される。

工程 B

2-プロピニルをモノ置換アミノ基に導入する。

ただし、ここでいう2-プロピニル基はβ位がジアルキル化されていてもよい。アミノ基がアルキル（ $R^3 \neq H$ ）とアミノ保護基で置換されている場合は、前もってアミノ保護基を除去する。また R^3 が水素の場合は予め1ヶのアミノ保護基を導入し

- 8 -

なわち、アルキルハライドまたは2-プロピニルハライドを塩基（例えば、水素化ナトリウム、ブチリチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム）の存在下、不活性溶媒中で氷冷下から室温で反応させる。不活性溶媒としては前記の有機溶媒が例示されるが、特にジメチルホルムアミドが好適に用いられる。アルキル化剤としてジアルキル硫酸を用いる場合は、水酸化アルカリ（水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなど）を用い、不活性溶媒（例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼンなど）中で汎用されている相間移動触媒（Phase transfer reagent）（例えば、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム、塩化テトラブチルアンモニウムなど）の存在下、通常は室温下で反応を行なう。必要に応じて冷却または加温してもよい。2-プロピニル基の導入においても相間移動触媒を用いて同様の反応を行なうことができる。

得られた（2-プロピニル）イソキサゾール（Ih）は所望によりヨードと反応させて3-ヨ-

- 10 -

ド-2-プロピニルイソオキサゾール (Ii) とする。ヨウ素化反応は常法に従う。すなわち、アルカリ金属化合物 (例えば、水酸化ナトリウム、ブチルリチウム) を塩基として、不活性溶媒中化合物 (Ih) とヨードを冷却または室温で反応させる。水酸化アルカリを塩基として用いる場合は含水または無水のアルコール類を、アルキルリチウムを塩基とする場合はテトラヒドロフラン、エーテル等を溶媒に用いると反応が好都合に進行する。

かくして得られた化合物 (Ih) および (Ii) は前記のように人畜および農林園芸分野の病原性真菌類に効果を示す。また細菌類にも可成の殺菌、静菌効果を示すことが明らかになっている。次に化合物 (I) の抗真菌作用に関する試験例を記載する。

試験例 A 抗真菌作用

アスペルギルス・フミガツス (*Aspergillus fumigatus*)、カンジダ・アルビカンズ (*Candida albicans*) M-9、トリコフィートン、アステロイデス (*Trichophyton asteroides*) に対する試験管内抗菌力試験の結果は次のとおりである。なお、試験菌数

は 1×10^5 個/ml、抗菌力はマイクロエル希釈法による。なお、化合物 No は後記の実施例中の番号と対応する (以下同様)

表 1

化合物 No	最少発育阻止濃度 (r/ml)		
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Candida albicans</i> M-9	<i>Trichophyton asteroides</i>
1	6.3	3.1	0.8
2	6.2	0.1	0.4
3	0.8	0.4	1.6
5	1.6	0.8	1.6
8	1.6	0.8	3.1
10	1.6	0.8	0.8
11	3.1	0.8	1.6
13	3.1	3.1	3.1
19	3.1	0.8	0.8
21	1.6	1.6	1.6
24	0.8	0.2	0.4
26	5.0	6.3	1.6
32	1.6	1.6	3.1
33	3.1	1.6	0.8
38	3.1	0.8	0.8

接種菌数 1×10^5 個 (孢子又は細胞) / ml

- 1 1 -

- 1 2 -

試験例 B-1 キュウリ灰色かび病防除効果試験

温室内で直径 9 cm の塩化ビニール製カップに / 本植えて土耕栽培したキュウリ苗 (品種: まつかぜ) の第 1 本葉期に所定濃度の供試薬液を 2.5 ml 宛散布した。散布後、温度 25~26°C の条件下に / 日保ち、直径 6 mm の脱脂綿を第 1 本葉に 5 個のせ、灰色かび病菌 (*Botrytis cinerea*) の孢子浮遊液を脱脂綿上に滴下接種した。接種されたキュウリ苗は温室 (20°C) に 3 日間保った後、調査した。

[調査基準]

- ① / 発病なし
- ② 5 葉の裏側にわずかに変色
- ③ 10 〃 わずかに軟化
- ④ 20 接種部が軟化し、水浸状に広がる

$$\text{発病度} = \frac{20 \times ④ + 10 \times ③ + 5 \times ② + 0 \times ①}{20 \times \text{調査数}} \times 100$$

$$\text{防除率} = \frac{\text{無処理区の発病度} - \text{処理区の発病度}}{\text{無処理区の発病度}} \times 100$$

結果

表 2

化合物 No	濃度 (ppm)	防除率 (%)
1	500	100
5	500	100
11	500	100
15	500	100
24	500	100
32	500	100
34	500	100
無処理	-	0

試験例 B-2 キュウリ菌核病防除効果試験

試験例 B-1 と同様にキュウリ苗に供試薬液を 2.5 ml 宛散布した。散布後、温度 25~26°C の条件下に / 日保ち、菌核病菌 (*Sclerotinia sclerotium*) の直径 4 mm 菌糸ディスクを第 1 本葉に 3 ケ所接種し、さらに PD ブロスを 10 μl 滴下した。接種した植物は温室 (20°C) に 2 日間保った後、ノギスで感染直径を測定した。

$$\text{防除率} = \frac{\text{無処理区病斑直径} - \text{処理区病斑直径}}{\text{無処理区病斑直径}} \times 100$$

- 1 3 -

- 1 4 -

注 PDプロス=馬鈴薯-デキストロース培地

結果

表 3

化合物 No.	濃度 (ppm)	防除率 (%)
1	500	100
5	500	100
6	500	100
19	500	100
20	500	100
24	500	100
32	500	100
33	500	100
無処理	—	0

試験例 B-3 キュウリべと病防除効果試験

試験例 B-1 と同様にキュウリ苗に供試薬液 2.5 ml 宛散布した。散布後、温度 25~26℃ の条件下に 1 日保ち、べと病菌 (*Pseudoperonospora cubensis*) の遊子の懸濁液を第 1 本葉に 5ヶ所滴下接種した。接種したキュウリ苗は温室に 7 日間保つた後調査した。

- 15 -

条件下に 1 日保ち、炭疽病菌 (*Colletotrichum lagenarium*) の分生孢子懸濁液 (1×10^6 conidia/ml) を直径 6 mm の沱紙ディスクに充分含ませて第 1 本葉に 5 個接種した。接種したキュウリ苗は、25℃ の温室に 3 日間保つた後、沱紙ディスクを取り除き再び 25℃ 下に 3 日間保つて調査した。

〔調査基準〕

試験例 B-3 と同じ。

結果

表 5

化合物 No.	濃度 (ppm)	防除率 (%)
1	500	100
6	500	100
19	500	100
26	500	100
34	500	100
無処理	—	0

試験例 B-5 キュウリうどんこ病防除効果試験

試験例 B-1 と同様にキュウリ苗に供試薬液を 2.5 ml 宛散布し、散布後、25~26℃ の条件下

- 17 -

〔調査基準〕

① 0 発病なし

② 5 接種部にわずかに発病

③ 10 接種部と同じ大きさの病斑 (拡大していない)

④ 20 接種部以上に病斑が拡大している

発病度および防除率は試験例 B-1 と同じ方法で算出。

結果

表 4

化合物 No.	濃度 (ppm)	防除率 (%)
1	500	100
5	500	95.0
9	500	100
26	500	100
33	500	100
34	500	100
無処理	—	0

試験例 B-4 キュウリ炭疽病防除効果試験

試験例 B-1 と同様にキュウリ苗に供試薬液を 2.5 ml 宛散布した。散布後、温度 25~26℃ の

- 16 -

に 1 日保つた。その後、うどんこ病菌 (*Sphaerotheca fuliginea*) の分生孢子を 100 ppm ノー溶液に懸濁し、(1×10^5 conidia/ml) キュウリ苗に散布接種した (2.5 ml / 20 cup)。接種後、キュウリ苗を 25℃ の温室内に 2 週間保つた後、調査した。

〔調査基準〕

$$\text{発病度} = \frac{\text{病斑面積}}{\text{葉面積}} \times 100$$

防除率は試験例 B-1 と同じ方法で算出。

結果

表 6

化合物 No.	濃度 (ppm)	防除率 (%)
1	500	100
24	500	100
26	500	100
32	500	100
無処理	—	0

試験例 B-6 キュウリ苗立枯病防除効果試験

直径 9 cm の鉢に滅菌した土を 150 ml 入れ、キ

- 18 -

ユウリ種子を1鉢当たり20粒宛播種した。立枯病^菌 (*Pythium aphanidermatum*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani*) をフスマ培地で5日間培養後、滅菌した土と混合し、再び2日間培養した。この菌培養土を播種された表面に覆土接種した後、所定濃度の供試薬液を鉢当たり30ml灌注処理し、28℃の温室に*Pythium* 菌、*Rhizoctonia* 菌は1週間、*Fusarium* 菌は2週間保ち、発病度合を調査し、発病度を下記式により算出した。

$$\begin{aligned} \text{発病度合} & \quad ① \cdots \cdots \text{不発芽} \\ & \quad ② \cdots \cdots \text{発病枯死} \\ & \quad ③ \cdots \cdots \frac{1}{2} \text{以下発病} \\ & \quad ④ \cdots \cdots \frac{1}{4} \text{以下発病} \\ & \quad ⑤ \cdots \cdots \text{健全} \\ \text{発病度}(\%) & = \frac{① \times 4 + ② \times 3 + ③ \times 2 + ④ \times 1 + ⑤ \times 0}{\text{調査数} \times 4} \times 100 \end{aligned}$$

防除率は試験例B-1と同じ方法で算出。

(以下余白)

- 19 -

発病病斑数を調査し、防除率を試験例B-1と同じ方法により算出した。

結果

表 9

化合物No.	濃度 (ppm)	防除率 (%)
13	500	99
19	500	100
20	500	100
27	500	100
32	500	98
36	500	90
無処理	—	0

上記の試験結果からも明らかなように本発明化合物は病原性真菌類に対し殺菌作用を有する。上記試験に供されなかつた化合物も同様の作用を有し、人畜、農林、水産用の抗菌剤として使用しうる。

さらに、本発明化合物は動物薬としても有用な化合物であり、畜産または養魚分野において感染症の予防または治療剤として使用しうる。すなわち、鶏、豚、牛などの感染症、例えば、コクシジ

結果

表 7

化合物No.	濃度 (ppm)	防除率 (%)		
		P*	F*	R*
19	500	100	78	100
20	500	100	57	100
24	500	100	93	100
32	500	100	50	100
無処理	—	0	0	0

P* : *Pythium aphanidermatum*

F* : *Fusarium oxysporum*

R* : *Rhizoctonia solani*

試験例B-8 イネいもち病防除効果試験

温室内で10日間育苗したイネ(品種:愛知旭)を直径12cmの塩化ビニール製カップに移植し、移植14日後に所定濃度の供試薬液を散布した。散布1日後、いもち病菌(*Pyricularia oryzae*)孢子懸濁液をイネ表面に噴霧接種し、温度27℃、湿度95~98%の接種室に24時間保ち、その後温度26℃、湿度90%の湿温に7日間保ち、

- 20 -

ウム症、マイコプラズマ症、細菌性下痢症、流行性肺炎、赤痢、萎縮性鼻炎、抗酸菌症などに治療薬、予防薬として使用しうるし、また、例えば、はまち類結節症、鰻ひれ赤病などの魚類の感染症にも用いうる。一例として、本発明者らが行なつた試験の結果の一部を以下に示す。

(1)化合物26, 27および34はコクシウム症原因菌アイメリア・テネラ(*Eimeria tenella*)の発育を0/1~1/10ppmで阻止する。

(2)化合物9, 27, 28および29は細菌性下痢症の一原因菌であるスタフィロコッカス・アウレウス(*Staphylococcus aureus*)209に対して、0.78~3/3ppmで発育を阻止する。

(3)化合物5, 19および20のマイコプラズマ・ガリセプチカム(*Mycoplasma gallisepticum*)に対する最少発育阻止濃度は6.25~12.5ppmである。

(4)化合物9, 13, 15および34は豚流行性肺炎の原因マイコプラズマ・ヒヨニューモニア(*Mycoplasma hyopneumoniae*)の発育を3/3~12.5ppmで阻止する。

上記のように本発明の化合物は動物薬としても利用しうる。

本発明化合物を医薬として用いる場合は、製薬上許容される担体、賦形剤、矯味剤、芳香剤、界面活性剤、等と適当に混合、溶解、製剤化し、経口または非経口に投与する。投与量は治療する疾病、患者の年齢、体重その他により大巾に左右されるが、経口投与の場合100～500mg/日である。動物薬として用いる場合も同様に製剤化し、一般に行なわれている方法に従い投与する。

化合物(I)を農業用殺菌剤として使用する場合は、適当な固体または液体の担体を用い、必要に応じて適当な補助剤、たとえば、界面活性剤、希釈剤、展着剤、共力剤、その他を加えてもよい。固体担体としては、タルク、クレイ、カオリン、けい藻土、シリカなどが例示され、液体担体として水、メタノール、エタノール、アセトン、ジメチルホルムアミド、エーテルなどが例示される。界面活性剤としては非イオン界面活性剤(例えば、ポリオキシエチレンアルキルフエニルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル)、陰イオン

- 23 -

界面活性剤(例えば、アルキルベンゼンスルホン酸塩、リグニンスルホン酸塩、ジナフチルメタンスルホン酸塩)、ポリビニルアルコール、CMC、アラビアゴムなどが用いられる。粉剤、水和剤、粒剤、乳剤、懸濁剤、溶液などの型に製剤化された化合物(I)を含む農業用殺菌剤は、農園芸作物、苗、種子等の殺菌のみならず、土壌の殺菌にも用いえる。また、殺虫剤、殺ダニ剤、殺菌剤を加えて用いることも可能である。さらに化合物(I)を含む殺菌剤は水産用や工業用殺菌剤として種々の産業分野で使用することも可能である。

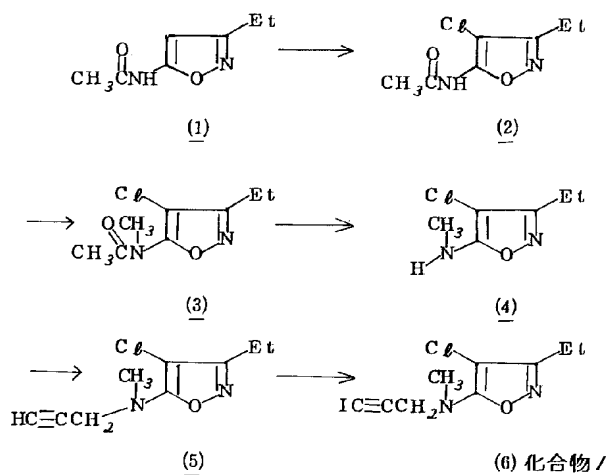
上記農業用殺菌剤は例えば農作物に散布する場合は、50～500ppmの濃度で用いる。

化合物(I)には、殺虫作用も認められており、殺虫剤として使用することができる。製剤方法は通常行なわれている方法に従う。

以下に実施例において本発明の実施態様を示す。ただし、これら実施例は何ら本発明を限定するものでない。

- 24 -

実施例1



(i) 3-エチル-5-アセチルアミノイソキサゾール(1) 1.98gを酢酸15mlに溶解し、室温攪拌下塩素-四塩化炭素溶液18ml(塩素1.09g)を加え5分後に含水クロロホルムで抽出、抽出液を水洗、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、得られた結晶性残渣をエーテル-ヘキサンより再結晶し、3-エチル-4-クロロ-5-アセチル

アミノイソキサゾール(2) 1.86gを得る。mp 113～114℃。

(ii) 化合物(2) 1.08gをクロロホルム20mlに溶解、5N-水酸化ナトリウム57mlと塩化ベンジルトリエチルアンモニウム25mgを加え、室温攪拌下ジメチル硫酸1.07mlを加え室温3時間反応後、分液、水洗、乾燥し、溶媒を留去し、油状物として3-エチル-4-クロロ-5-N-アセチル-N-メチルアミノイソキサゾール(3) 990mgを得る。

(iii) 化合物(3) 990mgを90%メタノール10ml、水酸化ナトリウム400mgと1時間還流後、メタノールを留去しクロロホルムで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去すると油状物として3-エチル-4-クロロ-5-メチルアミノイソキサゾール(4) 727mgを得る。mp 28～29℃(冷キシレンで再結晶)。

(iv) 化合物(4) 660mg、ジメチルホルムアミド6ml、粉末水酸化カリウム1.34gの混合物に氷冷下臭化2-プロピニル0.44mlを加え30分間氷冷攪拌後、室温で30分攪拌しついで水を加え

- 25 -

- 26 -

たのち中和しエーテルで抽出する。抽出液を水洗
溶媒を留去し油状残渣をシリカゲル 20g のカ
ラムクロマトに付し、クロロホルム分画より油状の
3-エチル-4-クロロ-5-(N-メチル-N
-2-プロピニル)アミノイソオキサゾール(5)
746mgを得る。NMR δ_{CDCl_3} 1.25t (J=7
Hz), 2.55q (J=7 Hz), 2.32t (J=2 Hz),
3.12s, 4.18d (J=2 Hz)。

(v)化合物(5)746mgをメタノール 10mlと5N
水酸化ナトリウム 1.65mlの混液に溶解、ヨード
1.43gを加えて室温で10分間攪拌し、水次い
で1%チオ硫酸ナトリウムを加えエーテルで抽出。
抽出液を水洗、乾燥、溶媒を留去し結晶性残渣と
して3-エチル-4-クロロ-5-(N-メチル
-N-3-ヨード-2-プロピニル)アミノイソ
オキサゾール(6)1.215gを座る。mp 80~81
°C (エーテル-ヘキサンより再結晶)。

元素分析 $C_9H_{10}N_2OClI$ として
計算値: C, 33.3%; H, 3.1%; N, 8.63%; Cl, 10.92%;
I, 39.10

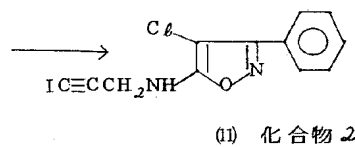
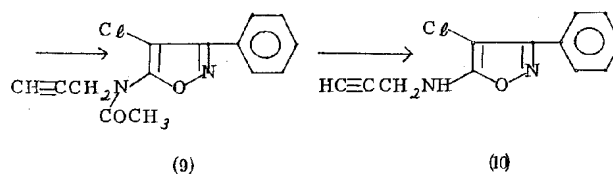
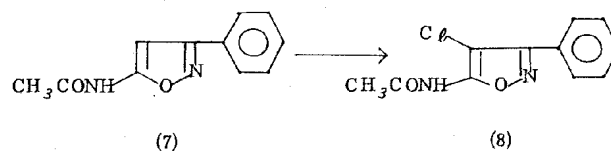
- 27 -

(i) 3-フェニル-5-アセチルアミノイソオキ
サゾール(7)2022gをテトラヒドロフラン50
mlに溶解し、氷冷攪拌下塩素-四塩化炭素溶液
88ml (塩素850mg)を滴下、氷冷下30分室
温30分反応後溶媒を留去し、残渣をシリカゲル
20gのカラムクロマトに付し、エーテル分画よ
り3-フェニル-4-クロロ-5-アセチルアミ
ノイソオキサゾール(8)の結晶1.43gを得る。mp
141~141.5°C (エーテル-ヘキサンより再
結晶)。

(ii) 化合物(8)747mgを無水ジメチルホルム
アミド8mlに溶解、室温攪拌下6%水素化ナトリ
ウム176mgを加え50°Cで1時間反応後、氷冷
臭化2-プロピニル523mgを加え室温で1時間
反応させ、ついで溶媒を留去する。残渣に水を加
えクロロホルムで抽出。抽出液を水洗、乾燥後、
溶媒を留去し油状残渣をシリカゲル20gのカ
ラムクロマトに付す。塩化メチレン分画より油状の
3-フェニル-4-クロロ-5-(N-アセチル
-N-2-プロピニル)アミノイソオキサゾール

実験値: C, 33.7%; H, 3.2%; N, 8.78%; Cl, 10.86%;
I, 39.02

実施例2



(11) 化合物2

- 28 -

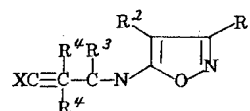
(9)790mgを得る。

(iii) 化合物(9)200mgを用いて実施例1(iii)と
同様に反応処理し、3-フェニル-4-クロロ-
5-(2-プロピニル)アミノイソオキサゾール
(10)を得る。mp 83~84°C (エーテル-ヘキサン
から再結晶)。

(iv) 化合物(10)を実施例1(v)と同様に反応処理し、
3-フェニル-4-クロロ-5-(3-ヨード-
2-プロピニル)アミノイソオキサゾール(11)の結
晶32mgを得る。mp 133~135°C (エーテル
ヘキサンから再結晶)。

実施例3~31

実施例1または2と同様に反応処理し、下記の
化合物を得る。



(以下余白)

実施例 番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X=H NMR δ ^{CDCl} ₃ (J 値 Hz)	X=I, mp(°C) 又は NMR δ ^{CDCl} ₃ (J 値 Hz)
3	Me	H	Me	H	2.13s, 2.32t(J=2), 2.96s, 4.00d(J=2), 4.73s	120-122 (化合物3)
4	"	"	Et	"	1.20t(J=7), 2.27t(J=2), 3.40q(J=7), 4.00d(J=2), 4.87s	65-66 (" 4)
5	Et	"	Me	"	1.20t(J=7), 2.30t(J=2), 2.53q(J=7), 2.93s, 3.98d(J=2), 4.90s	69-70 (" 5)
6	i-Pr	"	"	"	1.22d(J=7), 2.27t(J=2), 2.95s, 4.00d(J=2), 4.90s	87-88 (" 6)
7	t-Bu	"	"	"	1.27s, 2.27t(J=2), 2.97s, 4.02d(J=2), 4.93s	91-92 (" 7)
8	c-Py	"	"	"	0.93m, 1.88m, 2.31t(J=2), 2.97s, 4.02d (J=2), 4.73s	96-98 (" 8)
9	c-He	"	"	"	1.27-2.06m, 2.30t(J=2), 2.6m, 3.00s, 4.03d (J=2), 4.92s	81-82 (" 9)
10	Fu	"	"	"	2.27t(J=2), 3.00s, 4.07d(J=2), 5.30s, 6.43d-d(J=4,2), 6.77d(J=4), 7.45d(J=2)	97-99 (" 10)
11	2-Th	"	"	"	2.28t(J=2), 2.99s, 4.00d(J=2), 5.27s, 7.00m, 7.27m, 7.33m	107-108 (" 11)
12	2-I-4-Th-	"	"	"	-	165-167(d) (" 12)
13	Ph	"	"	"	2.27t(J=2), 2.97s, 4.00d(J=2), 5.31s, 7.33m, 7.73m	133-134 (" 13)

- 3 / -

14	2,4-diCl-Ph	H	Me	H	2.32t(J=2), 3.05s, 4.08d(J=2), 5.47s, 7.4m	107-110 (化合物14)
15	-(CH ₂) ₄ -	"	"	"	1.67m, 2.33t(J=2), 2.53m, 3.00s, 3.98d(J=2)	137-138 (" 15)
16	(Me) ₂ NCH ₂ -	H	"	"	2.28s, 2.28t(J=2), 3.00s, 3.38s, 4.02d(J=2), 5.08s	85-86 (" 16) (塩酸塩158-159(d))
17	1m-CH ₂ -	"	"	"	2.28s, 2.97s, 4.00d(J=2), 4.82s, 5.00s, 6.91d(J=1), 7.02d(J=1), 7.48brs (メチルエステル)	128-129(d) (" 17) (塩酸塩150-151(d))
18	3-COOH-Ph-CH ₂ O	"	"	"	2.28t(J=2), 2.97s, 3.85s, 3.98d(J=2), 4.97s, 5.12s, 7.13br, 7.53br	147-148 (" 18) (ナトリウム塩165-167(d))
19	Me	Me	H	"	1.77s, 2.10s, 2.27t(J=2), 4.10br, 4.10br mp 107-8°C	130-132 (" 19)
20	"	"	Me	"	1.93s, 2.10s, 2.30t(J=2), 3.02s, 4.02d(J=2)	110-112 (" 20)
21	"	"	Et	"	1.20t(J=7), 2.30t(J=2), 3.43q(J=7), 4.00d (J=2)	87-88 (" 21)
22	"	MeO	Me	"	2.15s, 2.25t(J=2), 3.02s, 3.65s, 4.07d(J=2)	107-110(d) (" 22)
23	"	(Me) ₂ NCH ₂	"	"	2.13s, 2.18s, 2.30t(J=2), 3.12s, 3.12s, 4.36d(J=2)	108-110(d) (" 23) (シユウ酸塩85-90(d))
24	"	Cl	"	"	2.12s, 2.35t(J=2), 3.12s, 4.20d(J=2)	113-114 (" 24)
25	"	Me	"	Me	1.42s, 1.85s, 2.17s, 2.37s, 2.85	122-123 (" 25)
26	i-Pr	Cl	"	H	1.27d(J=7), 2.32t(J=2), 2.93m, 3.12s, 4.17d(J=2)	1.28t(J=7), 2.92m, 3.10s, 4.32s (" 26)
27	Ph	"	"	"	2.33t(J=2), 3.15s, 4.20d(J=2), 7.33m, 7.7m	89-90 (" 27)

28	Ph	Me	Me	H	2.30t(J=2), 3.07s, 4.05d(J=2), 7.5m	119-120.5 (化合物28)
29	"	"	Et	"	1.23t(J=7), 2.28t(J=2), 3.49q(J=7), 4.07d(J=2), 7.47m	186-187 (" 29)
30	"	"	Bu	"	1-1.8m, 2.27t(J=2), 3.40t(J=7), 4.03d(J=2), 7.37m	1-1.8m, 3.38t(J=7), 4.18s, 7.47m (" 30)
31	MeOCH ₂ -	"	Me	"		61-63 (" 31)

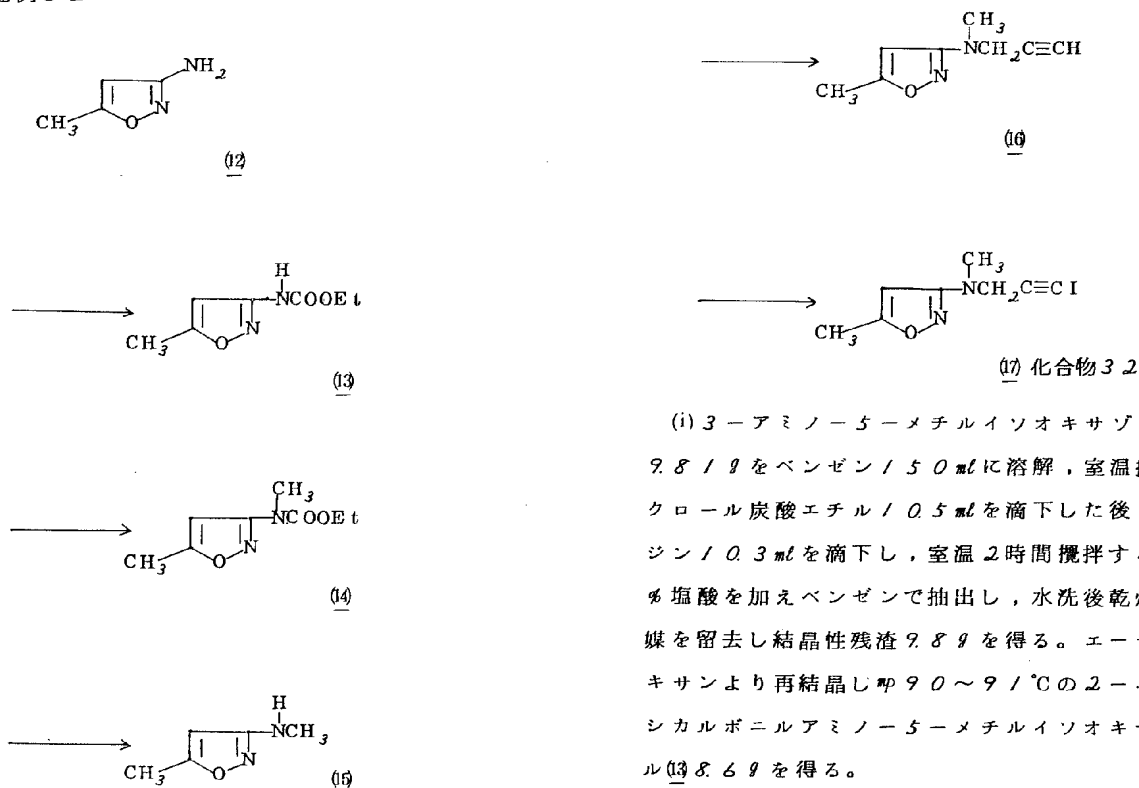
表中、各略号は下記の意味を有する。

Me = メチル, Et = エチル, i-Pr = イソプロピル, Bu = ブチル, t-Bu = tert-ブチル,
c-Pr = シクロプロピル, c-Hex = シクロヘキシル, Fu = 2-フリル, Th = 2-チエニル,
/m = ノーイミダゾリル, Ph = フェニル

(以下余白)

- 33 -

実施例 3 2



(i) 3-アミノ-5-メチルイソキサゾール(12) 7.81g をベンゼン150ml に溶解, 室温攪拌下クロール炭酸エチル10.5ml を滴下した後, ピリジン10.3ml を滴下し, 室温2時間攪拌する。5% 塩酸を加えベンゼンで抽出し, 水洗後乾燥。溶媒を留去し結晶性残渣7.8g を得る。エーテルヘキサンより再結晶しmp 90~91°C の2-エトキシカルボニルアミノ-5-メチルイソキサゾール(13) 8.6g を得る。

(ii) 化合物(13) 4.55 g をジメチルホルムアミド 30 ml に溶解, 氷冷攪拌下, 50% 水素化ナトリウム 1.28 g を加え, 50°C, 1 時間加熱の後, 氷冷下ヨウ化メチル 2.17 ml を滴下し, 室温 / 時間反応の後, 水を加え, 析出結晶を濾取, 水洗し, mp 39~39.5°C の 3-N-エトキシカルボニル-N-メチルアミノ-5-メチルイソオキサゾール(14) 4.25 g を得る。

(iii) 化合物(14) 3.25 g を 80% メタノール 20 ml, 水酸化ナトリウム 1 g と 1 時間還流した後, 溶媒を留去し残渣をクロロホルム抽出, 水洗, 乾燥溶媒を留去し, 2.12 g の 2-メチルアミノ-5-メチルイソオキサゾール(15) を得る。エーテル-ヘキサンより再結晶すると mp 53~54°C を示す。

(iv) 化合物(15) 3.05 g を無水テトラヒドロフラン 10 ml に溶解, 窒素気流中-70°C 冷却攪拌下ブチルリチウム-ヘキサン溶液 2.51 ml (ブチルリチウム 2.26 g 含有) を加え同温で 1 時間 30 分反応後臭化 2-プロピニル 0.31 ml を滴下し, -70°C で 1 時間反応後室温で一晩放置する。溶

媒を留去し, 水を加えエーテルで抽出する。抽出液を水洗, 乾燥後溶媒を留去。油状残渣をシリカゲル 10 g のカラムクロマトに付し, クロロホルム分画より油状の 3-(N-メチル-N-2-プロピニル)アミノ-5-メチルイソオキサゾール(16) 1.93 g を得る。NMR δ_{CDCl_3} 2.23 (J=2Hz), 2.30 s, 2.93 s, 3.93 d (J=2), 5.58 s。

(v) 化合物(16) 1.93 g を無水テトラヒドロフラン 10 ml に溶解, 窒素気流中-70°C 冷却攪拌下ブチルリチウム-ヘキサン溶液 1.18 ml (ブチルリチウム 1.07 g 含有) を加え, -70°C で 1 時間 30 分反応後ヨード 4.25 g を加え 10 分間, -70°C で反応させた後室温下 30 分反応させる。テトラヒドロフランを留去後水を加えクロロホルムで抽出。抽出液を水洗, 乾燥後溶媒を留去し, 残渣をシリカゲル 6 g のカラムクロマトに付しクロロホルム分画より 1.92 g の結晶性 3-(N-メチル-N-3-ヨード-2-プロピニル)アミノ-5-メチルイソオキサゾール(17) を得る。エーテル-ヘキサンより再結晶すると mp 86~86.5

- 36 -

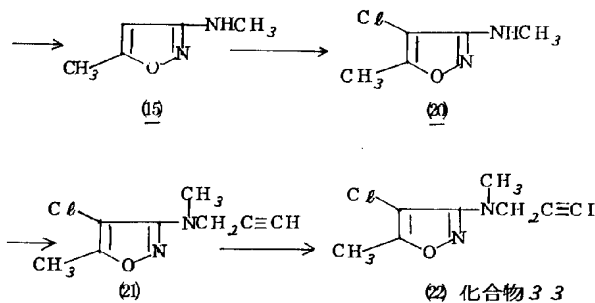
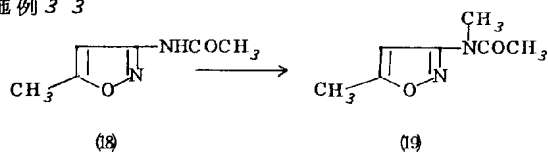
°C を示す。

元素分析: $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{OI}$ として

計算値: C, 34.80; H, 3.29; N, 10.15; I, 45.97

実験値: C, 34.85; H, 3.26; N, 10.05; I, 45.76

実施例 3.3



(21) 化合物 3.3

- 37 -

(i) 3-アセチルアミノ-5-メチルイソオキサゾール(18) 5.605 g を実施例 / (ii) および (iii) と同様に反応処理し, 3-メチルアミノ-5-メチルイソオキサゾール(15) 4.013 g を得る。

(ii) 化合物(15) 1.906 g を塩化メチレン 150 ml に溶解, 氷水冷却下塩素-四塩化炭素溶液 139 ml (塩素 13.1 g 含有) を滴下, 室温 / 10 分攪拌後 50% 炭酸カリウム溶液および水で洗浄, 乾燥後溶媒を留去し 3-メチルアミノ-4-クロロ-5-メチルイソオキサゾール(20) 2.107 g を得る。mp 43~47°C。

(iii) 化合物(20) 2.1 g を実施例 / (iv) と同様に反応処理し, 3-(N-2-プロピニル-N-メチル)アミノ-4-クロロ-5-メチルイソオキサゾール(21) の油状物 2.20 g を得る。NMR δ_{CDCl_3} 2.27 s, 2.27 t (J=2), 2.97 s, 4.10 d (J=2)。

(iv) 化合物(21) 3.51 g を実施例 / (v) と同様に反応処理し, 3-(N-メチル-N-3-ヨード-2-プロピニル)アミノ-4-クロロ-5-メチ

ルイソオキサゾール(22)5/6mgを得る。

元素分析: $C_8H_8N_2OClI$ として

計算値: C, 30.94; H, 2.60; N, 9.02; I, 40.87;

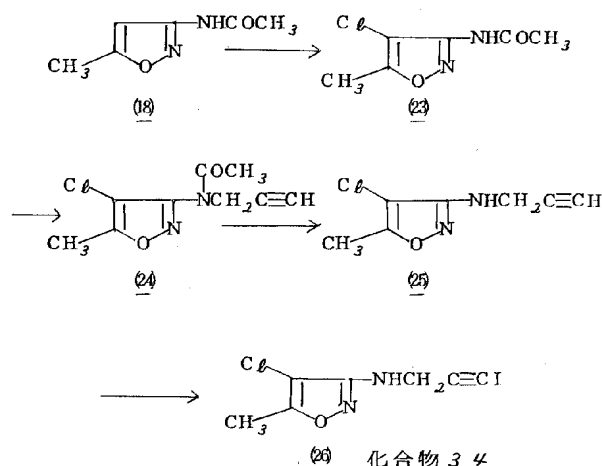
Cl, 11.42

実験値: C, 30.73; H, 2.84; N, 9.03; I, 40.61;

Cl, 11.06

mp 87~87.5°C (エーテル-ヘキサンより再結晶)。

実施例34



- 40 -

ヘキサンより再結晶)。

(iv) 化合物(22)9.3mgを実施例(v)と同様に反応処理し、3-(3-ヨード 2-プロピニル)アミノ-4-クロロ-5-メチルイソキサゾール(26)4.38mgを得る。mp 137~138°C (分解) (エーテル-ヘキサンより再結晶)。

元素分析 $C_7H_6N_2OClI$ として

計算値: C, 28.36; H, 2.04; N, 9.45; Cl, 11.96;

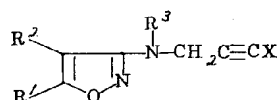
I, 42.80

実験値: C, 28.16; H, 2.24; N, 9.36; Cl, 11.71;

I, 42.57

実施例35-37

実施例33と同様に反応処理し下記の化合物を得る。



(以下余白)

(i) 3-アセチルアミノ-5-メチルイソキサゾール(18)1.79gを実施例33(ii)と同様に反応処理し、3-アセチルアミノ-4-クロロ-5-メチルイソキサゾール(23)1.503gを得る。mp 121~122°C。

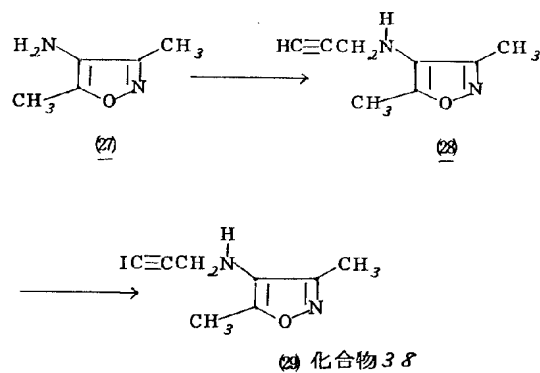
(ii) 化合物(23)9.20mgを塩化メチレン16mlに溶解、氷冷攪拌下5N水酸化ナトリウム水溶液10mlおよび塩化ベンシルトリエチルアンモニウム40mgを加え攪拌下臭化2-プロピニル0.564mlを加える。室温2~3時間で反応させクロロホルムで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲル15gのカラムクロマトに付しクロロホルム分画より5/8mgの3-(N-アセチル-N-2-プロピニル)アミノ-4-クロロ-5-メチルイソキサゾール(24)を油状物として得る。

(iii) 化合物(24)5/8mgを実施例(iii)と同様に反応処理し3-(2-プロピニル)アミノ-4-クロロ-5-メチルイソキサゾール(26)の結晶性残渣を得る。mp 65~65.5°C (エーテル-ヘキ

- 41 -

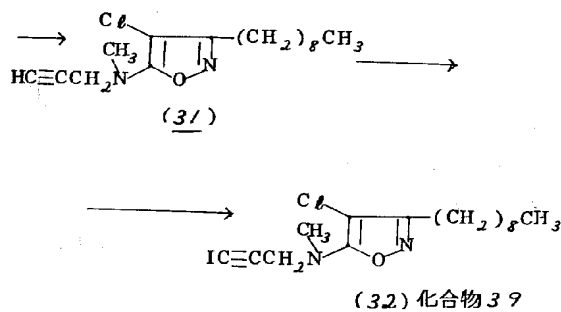
実施例番号	R^1	R^2	R^3	X=H NMR δ CDCl ₃ (J値Hz)	X=I mp(°C)又はNMR δ CDCl ₃ (J値Hz)
35	Me	H	Bt	1.17t(J=7), 2.2t(J=2), 2.3s, 3.37q(J=7), 4.0d(J=2), 5.63s	1.17t(J=7), 2.28s, 3.35q(J=7), 4.13s, 5.62s
36	Ph	Me	Me	2.18s, 2.32t(J=2), 4.02d(J=2), 7.47m	123-125
37	"	"	Bt	1.2t(J=7), 2.13s, 2.27t(J=2), 3.42q(J=7), 4.02d(J=2), 7.47m	72-73

実施例 38



(i) 3,5-ジメチル-4-アミノイソキサゾール (31) 6.00 g をテトラヒドロフラン 6 ml, 臭化 2-プロピニル 0.45 ml と 70°C 2.5 時間加熱撹拌の後, テトラヒドロフランを留去, 5% 炭酸カリウムアルカリ性下, クロロホルムで抽出, 抽出液を水洗, 乾燥留去する。油状残渣をシリカゲル 12 g のカラムクロマトに付し, クロロホルム分画より 3.25 g の油状物として 3,5-ジメチル-4-(2-プロピニル)アミノイソキサゾール (38) を

- 44 -



3-ノニル-4-クロロ-5-アセチルアミノイソキサゾール (31) を実施例 1 と同様に反応処理し 3-ノニル-4-クロロ-5-(N-メチル-N-(2-プロピニル)アミノイソキサゾール (31), (NMR δ_{CDCl_3} 1.18 m, 1.27 m, 2.3 t (J=2 Hz), 2.53 m, 3.13 s, 4.2 d (J=2 Hz)) および 3-ノニル-4-クロロ-5-(N-メチル-N-(3-ヨード-2-プロピニル)アミノイソキサゾール (32), mp 39°C を得る。

実施例 40

得る。

NMR δ_{CDCl_3} 2.20 s, 2.27 t (J=2), 2.35 s, 2.67 br, 3.65 br.

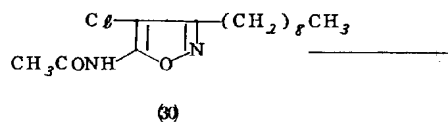
(ii) 化合物 (31) 4.05 g をメタノール 6 ml, 水 2 ml, 水酸化カリウム 5.18 g と室温 30 分撹拌後, ヨード 1.1 g を加えた 1 時間撹拌ののち, 留去。チオ硫酸水溶液を加え, クロロホルム抽出, 抽出液を水洗, 乾燥, 留去後, 残渣をシリカゲル 10 g のカラムクロマトに付し mp 39~40 の 3,5-ジメチル-4-(3-ヨード-2-プロピニルアミノ)イソキサゾール (31) 5.0 g を得る。

元素分析 $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{OI}$ として

計算値: C, 34.80; H, 3.29; N, 10.15; I, 45.97

実験値: C, 35.00; H, 3.30; N, 9.89; I, 45.58

実施例 39



- 45 -

化合物 1 の塩酸塩を 5 部 (重量比率, 以下同じ), プロピレンアルコール 20 部, ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル 5 部, 水 70 部を混合溶解し水溶剤とする。化合物 1 の有効濃度が 50~500 ppm になるように希釈し, 葉茎部に散布する。

実施例 41

化合物 5 を 50 部, アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム 6 部, リグニンスルホン酸ナトリウム 4 部, クレー 40 部, を混合粉砕し水和剤とする。希釈して化合物 5 の有効濃度を 50~500 ppm とし, 果実に散布する。

実施例 42

化合物 1 を 5 部, ベントナイトとタルクの等量混合物 90 部, アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム 5 部を混合粉砕後粒剤に成型する。

実施例 43

化合物 19 を 2.5 部, ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル 8 部, アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム 2 部, キシレン 6.5 部を混合

溶解し、乳剤原液とする。化合物19の有効濃度が50～500ppmになるように希釈し、葉茎部に散布する。

実施例44

化合物33を1部をタルク99部に加え、粉剤とする。

実施例45

化合物1を3部・白色ワセリン25部、ステア
リルアルコール25部、プロピレングリコール2
部、ラウリル硫酸ナトリウム15部、パラオキシ
安息香酸エチル0025部、パラオキシ安息香酸
プロピル0015部、精製水適量、全量が100
部からなる軟膏剤を調製する。

実施例46

化合物24の100部にヒドロキシプロピルス
ターチ、結晶セルロースとケイ酸アルミニウム（
重量比 60:20:20）の混合物50部を混
和し錠剤とする。

実施例47

ラツカセイ油100部に化合物2の5部を混和

し注射剤とする。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光隆



- 48 -

- 49 -

第1頁の続き

⑤Int. Cl.³

(C 07 D 413/06

233/00

261/00)

識別記号

庁内整理番号

7133-4C

7330-4C

- ⑦発明者 村林旭
茨木市上中条2丁目12-3
- ⑧発明者 俵勝也
茨木市東太田1-1-814
- ⑨発明者 渡辺吉八
大津市千石台4-1
- ⑩発明者 高橋俊夫
西宮市熊野町9-21-306
- ⑪発明者 小西喬郎
池田市健石町10-11

手続補正書 (自発)

昭和58年11月22日

特許庁長官 殿

適

1. 事件の表示

昭和57年特許願第176762号

2. 発明の名称

プロピニルアミノイソオキサゾール誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地 〒541

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4. 代理人

住所 大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 〒553

塩野義製薬株式会社 特許部

(電話 06-458-5861)

氏名 弁理士 (6703) 岩崎 光隆



5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄。

6. 補正の内容

- (1) 明細書 10 頁下から 2 行の「(2-プロピニル)」の次に「アミノ」を挿入する。
- (2) 同書 10 頁末行から 11 頁 1 行の「3-ヨード-2-プロピニル」を「(3-ヨード-2-プロピニル)アミノ」に訂正する。
- (3) 同書 14 頁、表の下 5 行の「lioum」を「liorum」に訂正する。
- (4) 同書 15 頁下から 3 行の「遊子のう」を「遊走子のう」に訂正する。
- (5) 同書 17 頁下から 3 行の「防効果試験」を「防除効果試験」に訂正する。
- (6) 同書 19 頁 12 行の「 $\frac{1}{2}$ 以下発病」を「 $\frac{1}{2}$ 以上発病」に訂正する。
- (7) 同書 20 頁下から 8 行の「試験例 B-8」を「試験例 B-7」に訂正する。
- (8) 同書 20 頁末行の「湿温」を「室温」に訂正する。

- 2 -

」を「Th=チエニル」に訂正する。

(17) 同書 35 頁下から 3~2 行の「2-エトキシ」を「3-エトキシ」に訂正する。

(18) 同書 36 頁 11~12 行の「乾燥溶媒」を「乾燥・溶媒」に訂正する。

(19) 同書同頁 12 行の「2-メチルアミノ」を「3-メチルアミノ」に訂正する。

(20) 同書 42 頁 3 行の「3-ヨード・2-」を「3-ヨード-2-」に訂正する。

(21) 同書 45 頁 6 行の「加えた」を「加えて」に訂正する。

(22) 同書同頁 7 行の「チオ硫酸」を「チオ硫酸ナトリウム」に訂正する。

(23) 同書同頁 11 行の「アミノ)イソオキサゾール」を「)アミノイソオキサゾール」に訂正する。

(24) 同書 48 頁 5 行の「1部をタルク 99 部に」を「1部とタルク 99 部とを」に訂正する。

以 上

(9) 同書 21 頁 4 行の「表 9」を「表 8」に訂正する。

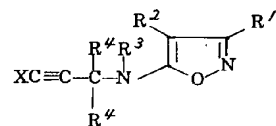
(10) 同書 22 頁下から 3 行の「原因」を「原因菌」に訂正する。

(11) 同書 25 頁下から 4 行の「含水」を「水を加えたのち」に訂正する。

(12) 同書 26 頁下から 5 行の「冷キシレン」を「冷ヘキサン」に訂正する。

(13) 同書 27 頁下から 5 行の「座る」を「得る」に訂正する。

(14) 同書 30 頁末行の構造式を下記の構造式に訂正する。



(15) 同書 32 頁表中、実施例 18 の行の R' 欄、「3-COOH-Ph-CH₂O」を「3-HOOC-Ph-CH₂O-」に訂正する。

(16) 同書 33 頁下から 2 行の「Th=2-チエニル

- 3 -